

Министерство образования и науки РФ

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет  
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

УДК

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по науке  
\_\_\_\_\_ Кружаев В.В.  
«\_\_» \_\_\_\_\_ 2013

ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках выполнения п.1.2.2.3 Плана реализации мероприятий Программы развития  
УрФУ на 2013 год

ПО ТЕМЕ:

Синтез и реакции аминопропен-3-олов с функциональными группами  
(Заключительный)

Договор возмездного оказания услуг (выполнения работ, на создание произведения)  
№1.2.2.3/49

Зав.кафедрой

\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

Бакулев В.А.

Научный руководитель

\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

Бельская Н.П.

Исполнитель

\_\_\_\_\_  
(подпись, дата)

Луговик К.И.

Екатеринбург 2013

## Реферат

1. ФИО автора (ов): Луговик Ксения Игоревна

Name of the author (s): Lugovik Kseniya Igorevna

2. Аннотация: В рамках данной работы осуществлен синтез енаминов, содержащих остатки первичных, вторичных, третичных аминов, а также амидную и тиаамидную группы. Проведено комплексное исследование структуры полученных соединений с помощью спектральных методов, включая масс-спектры, ИК-спектры, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также рентгеноструктурный анализ. Изучена реакция окислительной циклизации пропентиамидов и получен ряд новых 2,5-дигидроизотиазолиминиевых солей. Изучено взаимодействие енаминов с ДМАД.

Abstract: In this work, the synthesis of enamines containing residues of primary, secondary, tertiary amines as well as the amide and thioamide group has been done. A comprehensive study of the structure for the synthesized compounds has been made by spectral methods including mass spectra, IR,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR, and X-ray analysis. The reaction of oxidative cyclization of propenthioamides has been investigated and as a result it was obtained a series of 2,5-dihydroisothiazoliminiun salts. The interaction of enamines with DMAD has been studied.

3. Ключевые слова: аминопропены, енамины, амидная группа, тиаамидная группа, тионирование, пропентиамиды, окислительная циклизация, циклоприсоединение, циклоконденсация, ДМАД, 2,5-дигидроизотиазолы, тиопираны

Keywords: aminopropenes, enamines, amide group, thioamide group, thionation, propenthioamides, oxidative cyclization, cycloaddition, cyclocondensation, DMAD, 2,5-dihydroisothiazoles, thiopyranes

4. Тема отчета: Синтез и реакции аминопропенов с функциональными группами.

Theme: Synthesis and reactions of aminopropenes, which contains functional groups.

## Оглавление

Сокращения и обозначения .....	4
Введение .....	5
Основная часть .....	6
2.1 Синтез аминокриламидов .....	7
2.2 Синтез аминокпропентиоамидов.....	12
2.3 Изучение химических свойств енаминов с тиаамидной группой .....	17
Заключение.....	23
Список использованной литературы .....	24

## Сокращения и обозначения

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ДМАД – диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты

ДМФА – диметилформамид

ДМФДМА – диметилацеталь *N,N*-диметилформамида

ИК – инфракрасная спектроскопия

РЛ – реактив Лавессона

УФ – ультрафиолетовая спектроскопия

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

NCS – N-хлорсукцинимид

R.L. – реактив Лавессона

## **Ведение**

Соединения, содержащие енаминовый фрагмент, обладают различными видами биологической активности, а также широко применяются в синтетической органической химии как исходные реагенты для синтеза витаминов и фармацевтических препаратов [1].

Енамины применяются в медицине, например как кардиотонические средства [2], агонисты ГАМК-рецепторов [3], ингибиторы ВИЧ-протеазы.

Многие гетероциклические соединения, синтез которых основан на различных превращениях енаминов также показали высокую противоопухолевую активность, антидепрессантное действие, противовирусную активность.

Таким образом, разработка методов синтеза енаминов, и изучение их реакций гетероциклизации является важным разделом гетероциклической органической химии.

## Основная часть

Анализ литературных данных по методам синтеза и свойствам енаминов показал, что эти соединения представляют интерес как удобные синтоны для получения гетероциклических соединений. Введение дополнительных функциональных групп (особенно тиамидной группы) приводит к появлению новых химических и физических свойств, а также открывает возможности для реализации новых направлений гетероциклизации [1-37].

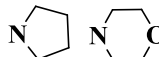
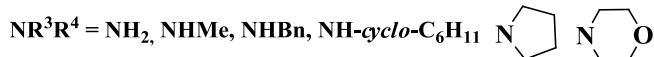
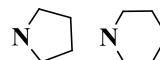
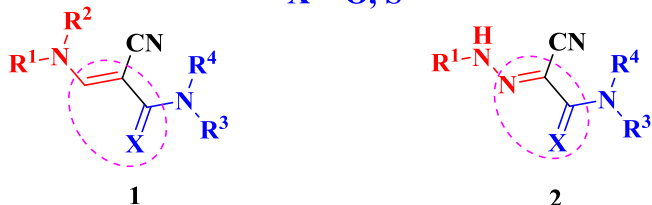
Следует отметить, что, несмотря на то, что енамины известны уже давно, синтез и свойства пропентиоамидов и акриламидов по сравнению с другими производными енаминов, изучены мало, реакции часто представлены единичными примерами, закономерности превращений и область их распространения и ограничения не определены.

Все это определило цель настоящей работы: синтез, исследование структурных особенностей и химических свойств аминопропентиоамидов и аминакриламидов.

В качестве объектов нашего исследования мы выбрали 3-амино-2-цианопропен-2-амиды и -тиоамиды **1** ( $X=O, S$ ) с различными заместителями у атомов азота енаминового и амидного (тиоамидного) фрагмента (схема 1).

Схема 1

$X = O, S$



Удобным подходом к изучению закономерностей реакционной способности в ряду соединений является сравнение их свойств со свойствами близких по структуре веществ. Для енаминов **1** такими соединениями являются гидразоны **2**, которые в литературе часто рассматриваются как азаенамины (схема 1). Ранее в нашей лаборатории были проведены подробные исследования реакционной способности арилгидразонацетамидов и арилгидразонотиоацетамидов. В результате этого исследования были обнаружены новые реакции и получены новые гетероциклические соединения. С этой точки зрения представляет интерес изучение аналогичных превращений в ряду аминакриламидов и

аминопропентиоамидов и сравнение полученных результатов.

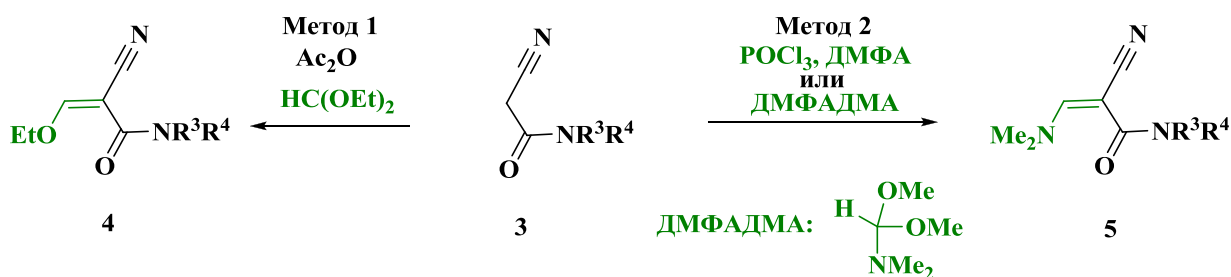
Для реализации намеченной цели необходимо решение следующих задач:

- синтезировать 3-амино-2-цианопропен-2-тиоамиды **1**, содержащие различные по электронным и пространственным эффектам заместители в енаминовом фрагменте и тиоамидной группе;
- провести исследование структуры полученных соединений с помощью спектральных методов;
- исследовать реакции аминопропентиоамидов с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты и реакции окислительной циклизации.

## 2.1 Синтез аминокриламидов

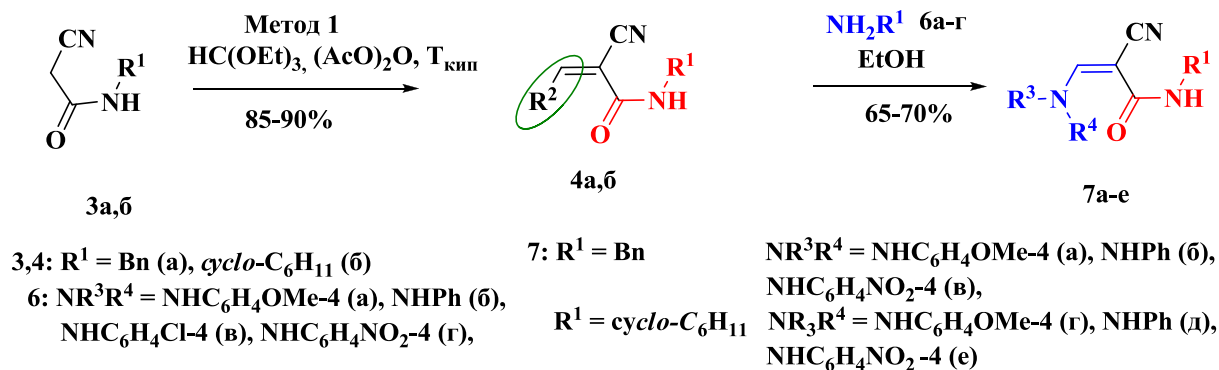
Анализ литературных данных по методам синтеза енаминов, содержащих амидную и тиоамидную группу и их химическим свойствам показал, что в качестве основного может быть использован метод, основанный на замене легкоуходящих групп в цианоакриламидах и цианопропентиоамидах при взаимодействии с аминами. В качестве легкоуходящих групп могут быть использованы этокси- и диметиламиногруппа. Синтез соответствующих 2-циано-3-этокси- и 2-циано-3-(диметиламино)акриламидов **4,5** ( $X=O$ ) может быть осуществлен по методу 1 конденсацией цианоацетамида **3** с триэтилортоформиатом в присутствии уксусного ангидрида, а 2-циано-3-(диметиламино)акриламиды **5** по методу Вильсмейера или при взаимодействии цианоацетамида **3** с диметилацеталем диметилформамида (ДМФАДМА) (схема 2).

Схема 2



Исследования показали, что для получения ариламиноцианопропенамидов **7a-e** более предпочтительной является методика 1, при использовании которой нами были получена серия соединений **7a-e**, содержащих алкильный заместитель у атома азота амидной группы (схема 3).

### Схема 3



Доказательство строения всех синтезированных пропенамидов **7a-e** проводили с помощью спектров ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H, масс-спектрометрии и данных элементного анализа.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H акриламидов **7a-e** наблюдается два набора сигналов протонсодержащих групп. Это свидетельствует об образовании двух изомеров относительно C=N-связи енаминового фрагмента (рис.1). Следует отметить, что в молекуле енамина **7a** возможно образование внутримолекулярной водородной связи, что может способствовать стабилизации *транс*-изомера.

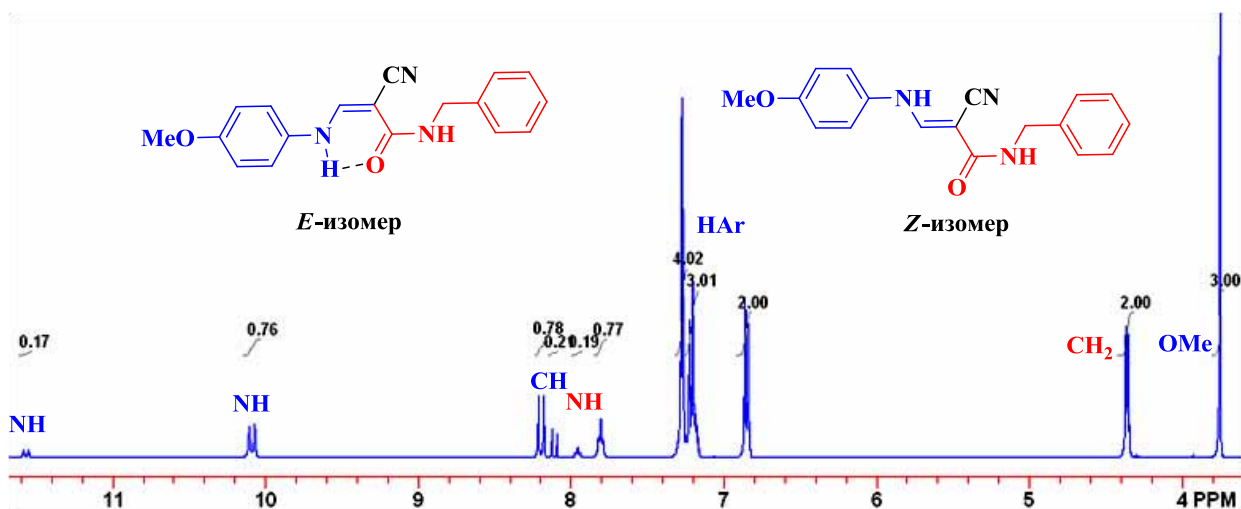


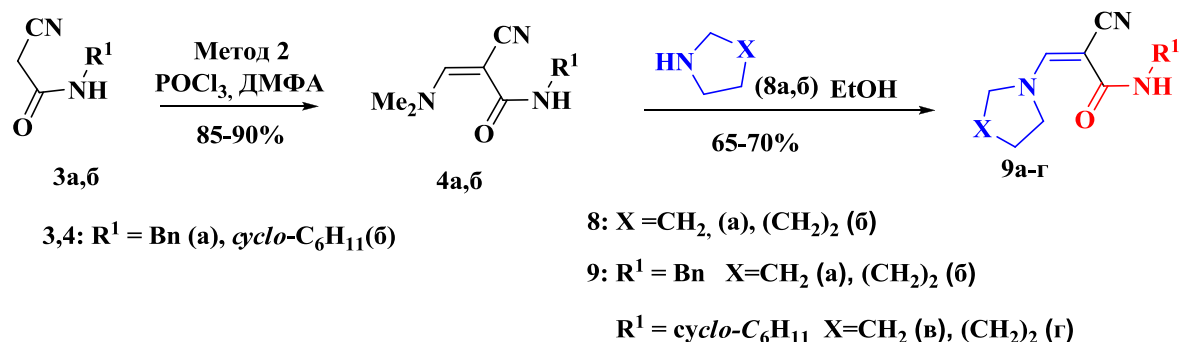
Рис. 1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 2-цианоакриламида **7a** (соотношение изомеров 4:1)

В ИК-спектрах аминокриламидов **7a-e** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний СН-связи в области 2850-3050 см<sup>-1</sup>, CN-связи в области 2200-2256 см<sup>-1</sup>, полоса поглощения валентных колебаний СО-связи в области 1641-1643 см<sup>-1</sup>. Присутствие нескольких полос поглощения NH-связей в области 3300-3415 см<sup>-1</sup> свидетельствует об участии этих групп в образовании водородных связей.

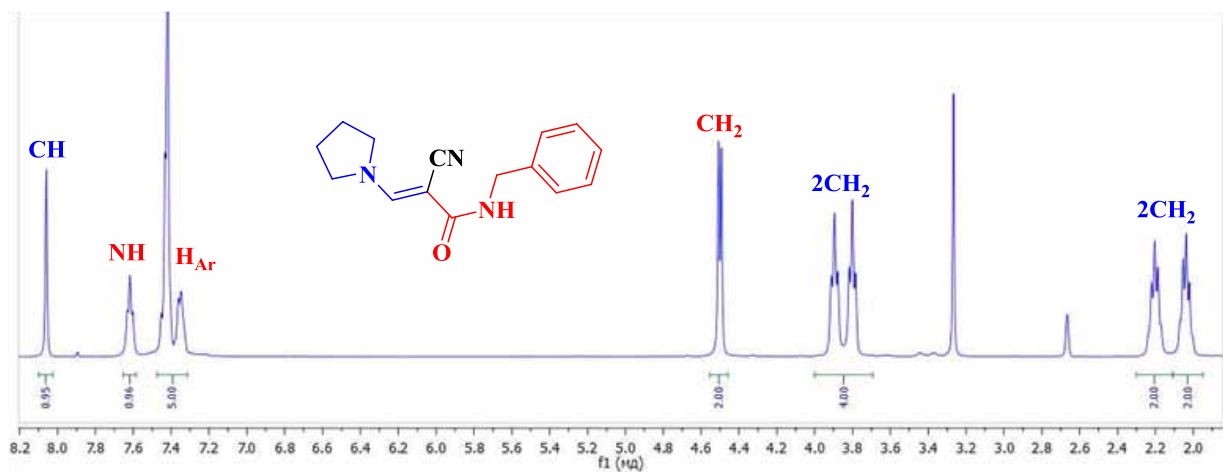
Синтез 3-*трет*-циклоалкиламинопропен-2-енамидов **9a-г** был осуществлен переаминированием соответствующих диметиламиноакриламидов **4a,б** (схема 4), полученных при взаимодействии цианоацетамидов **3a,б** с ДМФА и POCl<sub>3</sub> (схема 4).



Схема 4

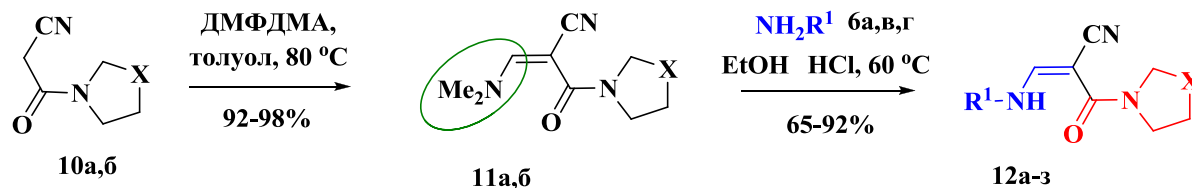


В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  енаминов с *трет*-аминогруппой в енаминовом фрагменте **9a-г** присутствует синглет СН-группы енаминового фрагмента в области 7.5-8.5, а так же сигнал NH-протона амидного фрагмента с в области 6.2-7.6 м.д. и сигналы протонсодержащих групп в заместителе  $R^1$  соответствующей мультиплетностью. Следует отметить, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  акриламидов **9a-г** наблюдается только один набор сигналов протонсодержащих групп (рис. 2).

Рис. 2. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  3-(пирролидин-1-ил)акриламида **9a**

Карбоксамиды **12a-e** с *трет*-аминогруппой в амидном фрагменте были получены по схеме, включающей на первой стадии формилирование цианоацетамидов **10a,б** диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (ДМФДМА) и переаминирование полученных 3-аминоакрилонитрилов **11a,б** ариламины **12a-e** на второй стадии (схема 5).

Схема 5

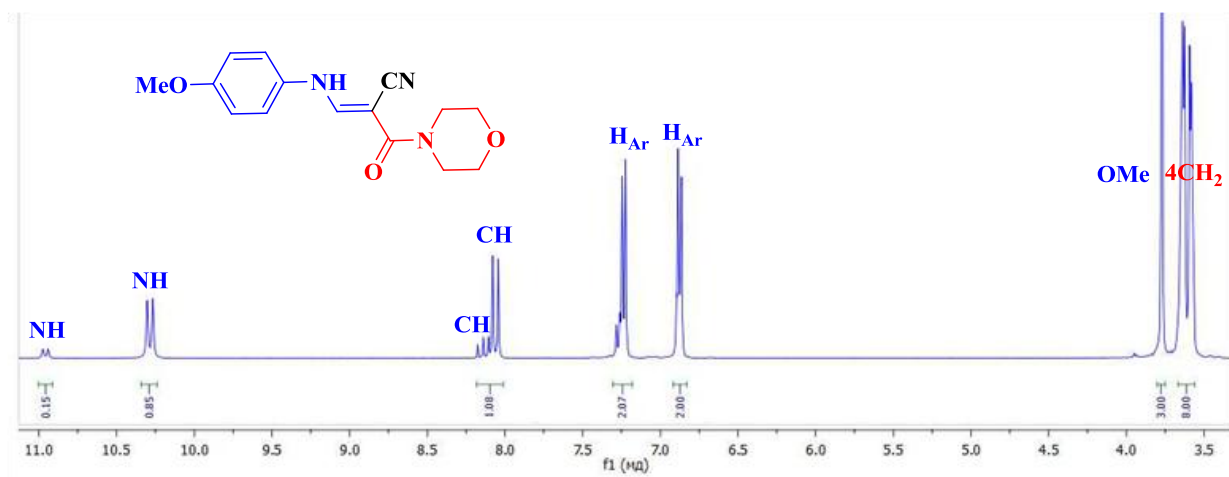


10,11: X = CH<sub>2</sub> (а), OCH<sub>2</sub> (б)    6: R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г)

12: X = CH<sub>2</sub>    NHR<sup>1</sup> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (а), NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (б), NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4 (в)

X = OCH<sub>2</sub>    NHR<sup>1</sup> = NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4 (г), NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl-4 (д), NHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4 (е)

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H ариламино-(2-*трет*-циклоалкиламино-1-карбонил)-акрилонитрилов **12а-е**, также как и для ариламино-(2-алкиламино-1-карбонил)-акрилонитрилов **7а-е**, наблюдается два набора сигналов протонсодержащих групп, соответствующих двум геометрическим изомерам в различных соотношениях (рис. 3). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H наблюдаются два дублета СН- и NH-группы енаминового фрагмента в области 8.0-8.5 и 10.25-11.75 м.д., а также сигналы СН<sub>2</sub>-групп *трет*-аминогруппы амидного фрагмента в области 1.5-4.00 м.д., синглет МеО-группы, сигналы протонов ароматического фрагмента и метиленовых групп морфолина (рис. 3).

Рис. 3. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 2-морфолин-4-карбонилакрилонитрила **12г**

В УФ-спектрах енаминов **7а-в** (рис. 4) имеется две полосы поглощения в области 207-212 нм и в области 320-365 нм. При изменении заместителя в ароматическом кольце от электронодонорного (MeO-группа) до электроноакцепторного (NO<sub>2</sub>-группа) наблюдается bathochromic shift на 7-35 нм, что свидетельствует о передаче электронных эффектов через систему сопряжения в молекуле этих соединений.

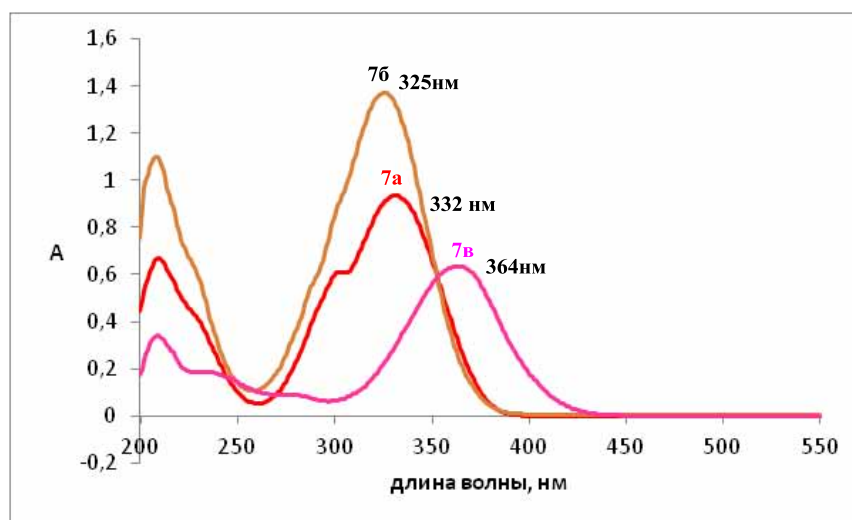
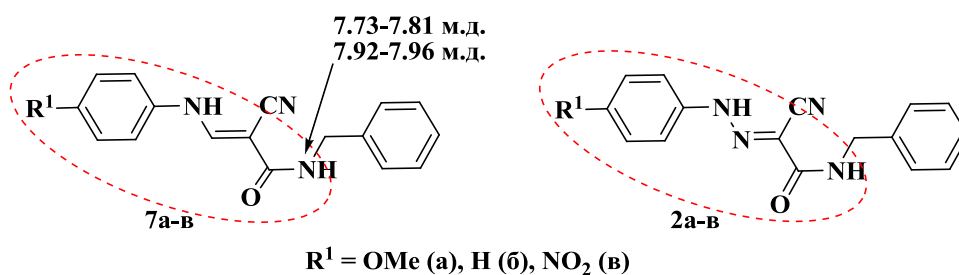


Рис. 4 УФ-спектры ариламинопропенамидов **7а-в**

Действительно, и в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  происходит изменение положения сигнала NH-протона амидной группы на 0.1-0.3 м.д. при изменении природы электронного эффекта заместителя в ароматическом цикле.

Схема 6



Следует отметить, что по сравнению с УФ-спектрами арилгидразоноксикарбоксамидов **2а-в**, в спектрах ариламинопропенамидов **7а-в** наблюдается гипсохромный сдвиг полосы поглощения длинноволнового максимума на 10-35 нм (рис. 5).

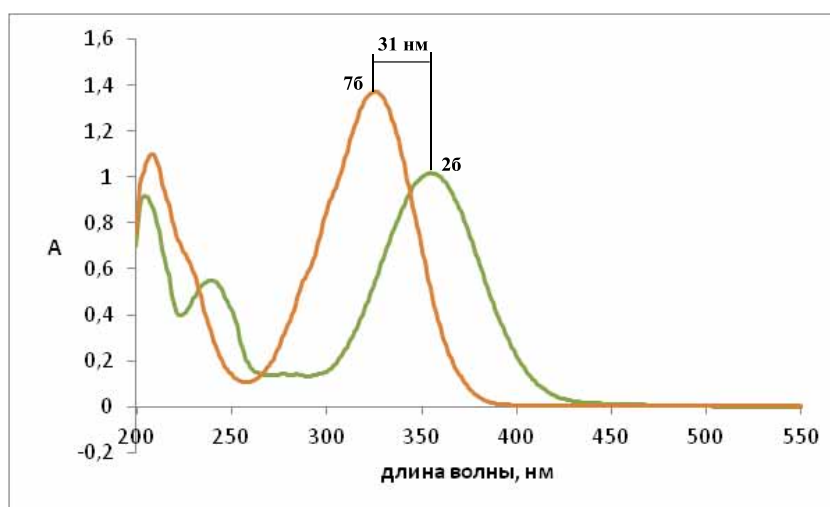
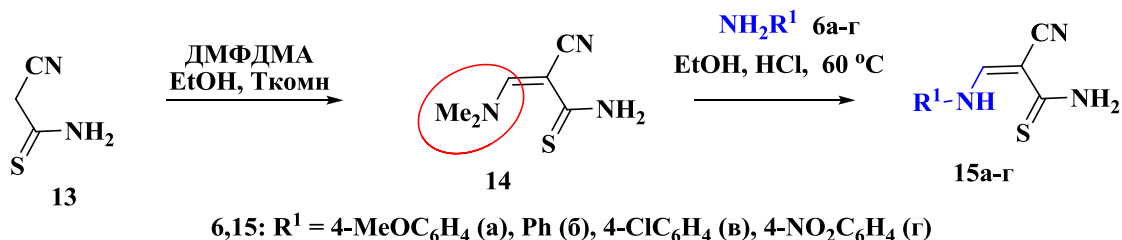


Рис. 5. УФ-спектры ариламинопропенамида **7б** и арилгидразоноксикарбоксида **2б**

## 2.2 Синтез аминопропентиоамидов

Синтез 3-(ариламино)-2-цианопропентиоамидов **14** был осуществлен реакцией цианотиоацетамида **13** с ДМФДМА в этаноле при комнатной температуре. Дальнейшее взаимодействие полученного соединения с ариламидами **6a-г** привело к образованию тиоамидов **15a-г** с хорошим выходом (схема 7).

Схема 7



В спектре ЯМР <sup>1</sup>H тиоамида **15a** (рис. 6) наблюдается два набора сигналов протонсодержащих групп. Это свидетельствует об образовании двух изомеров относительно C=C связи в соотношении 2:5. Следует отметить, что соответствующие гидразонтиоацетамиды **2** существуют в форме одного изомера.

Характерными сигналами в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H тиоамидов **15a-г** являются дублеты СН и NH-групп енаминового фрагмента в области 8.0-9.0 и 10.0-14.0 м.д. соответственно, а также сигналы аминогруппы тиоамидного фрагмента в области 8.0-9.0 м.д.

Сравнение спектров ЯМР <sup>1</sup>H пропентиоамидов **15a-г** со спектрами соответствующих гидразонтиоацетамидов **2** показало, что для енаминов характерно смещение сигнала NH-группы енаминового фрагмента по сравнению с аналогичной группой гидрозонного фрагмента на 2.0-2.2 м.д. в слабое поле.

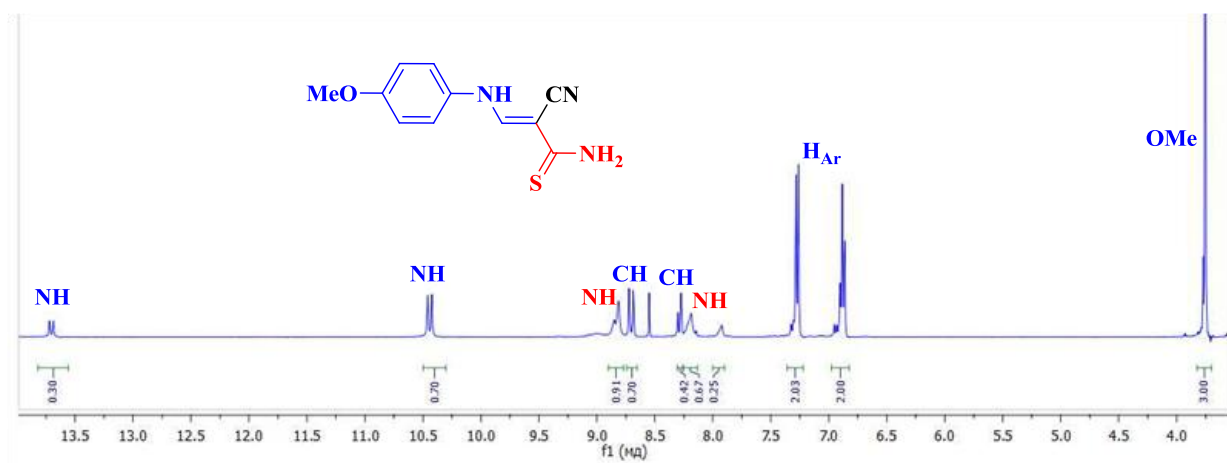
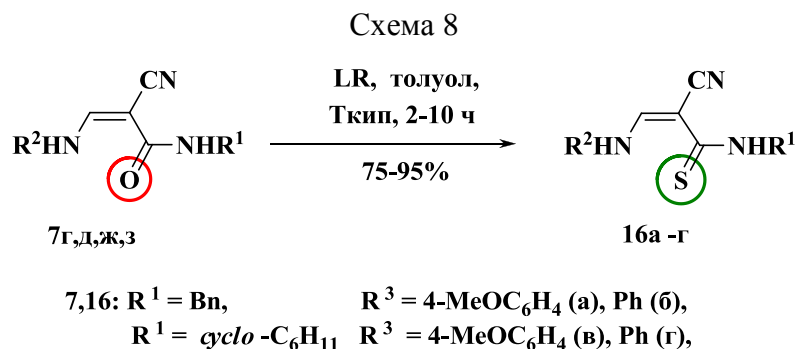


Рис. 6. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H аминопропентиоамида **15a**

Ариламинопропентиоамиды **16а-г** были получены с высокими выходами при кипячении соответствующих карбоксамидов **7а,б,г,д** в толуоле с реактивом Лавессона (схема 8).



В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H аминапропентиоамидов **16а-г**, по сравнению со спектрами исходных аминокриламинов **7а,б,г,д**, наблюдается смещение сигналов СН- и NH-групп енаминового фрагмента в область более слабого поля на 0.2-1.35 м.д. и 0.3-2.0 м.д., соответственно.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H ариламинотиоамида **16а** наблюдается три набора сигналов протонсодержащих групп (рис. 7). Это свидетельствует об образовании трех изомеров в соотношении 1:2:3.

В сравнении с соответствующими гидразонотиоацетамидами, наблюдается смещение сигнала протонов NH-группы енаминового фрагмента в более слабое поле на 0.3-2.0 м.д. и сигнала протонов NH- группы в сильное поле на 0.7-2.1 м.д. Остальные сигналы идентичны сигналам в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H гидразонотиоацетаминов.

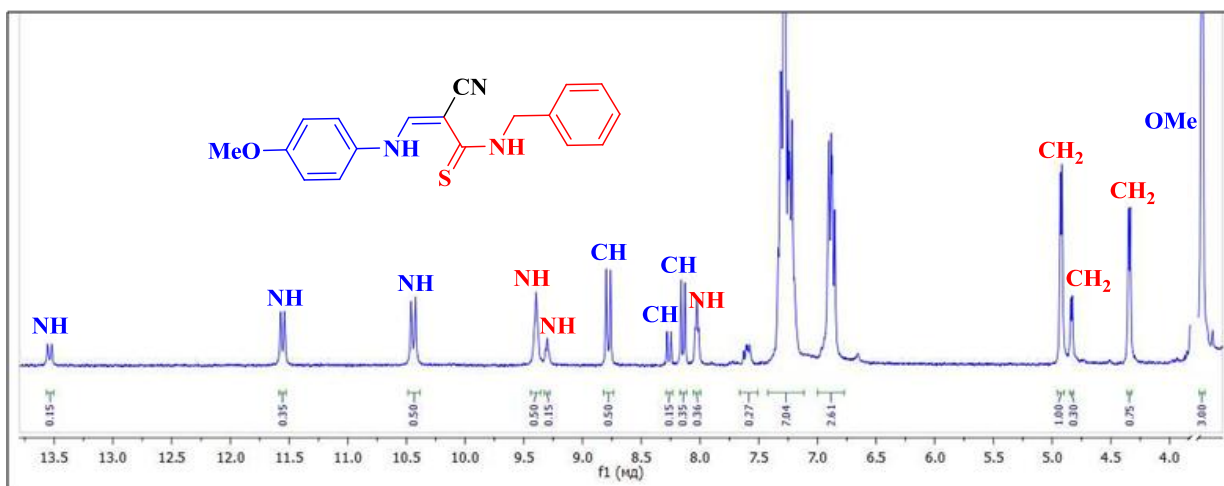


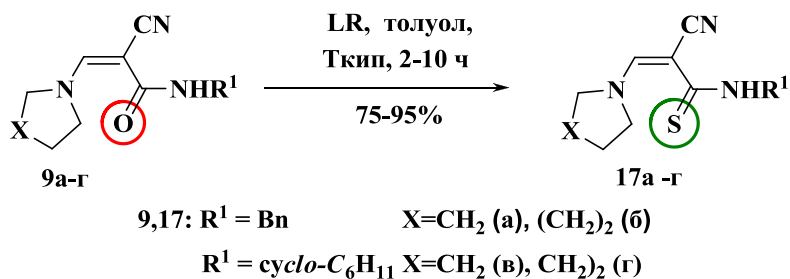
Рис. 7. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 2-циано-тиоакриламида **16а**

Следует отметить, что в структуре различных изомеров пропентиоамидов **16а-г** возможно образование водородной связи, что повышает устойчивость изомерных форм.

Тионирование циано-3-(*трет*-циклоалкиламино)пропенаминов **9а-г** реагентом

Лавессона в толуоле привело к получению енаминов **17а-г** (схема 10).

Схема 10



Следует отметить, что в спектрах циано-3-(*трет*-циклоалкиламино)-пропентиоамидов **17а-г**, как и в спектрах соответствующих карбоксамидов **9а-г**, наблюдается только один набор сигналов протонсодержащих групп (рис. 9).

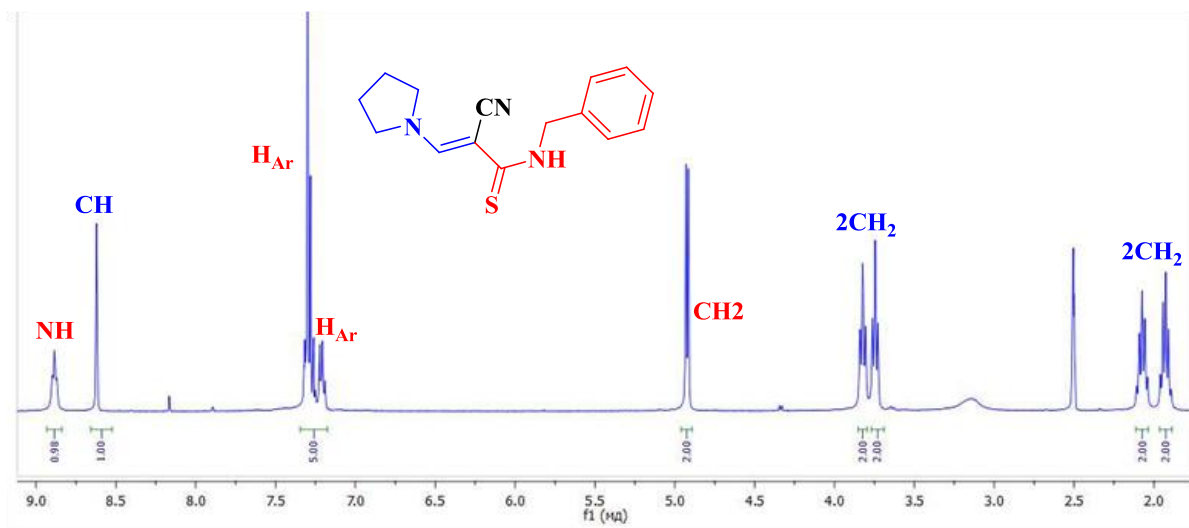
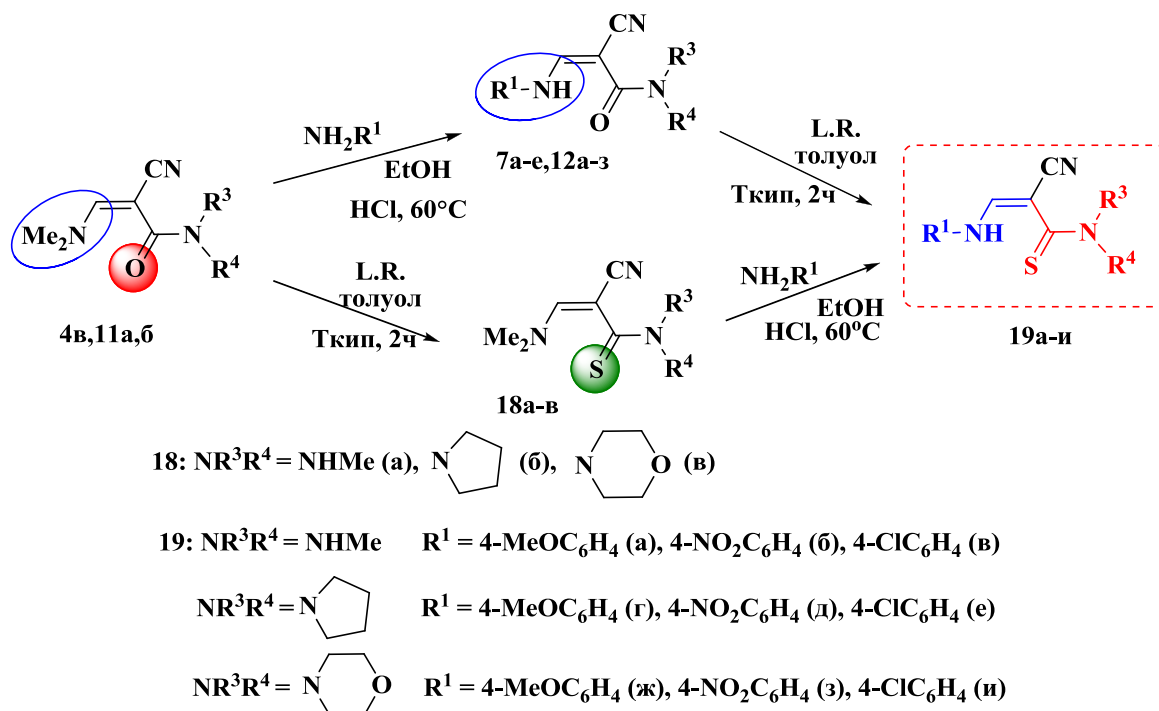


Рис. 9. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H 3-(пирролидин-1-ил)проп-2-ентиоамида **17а**

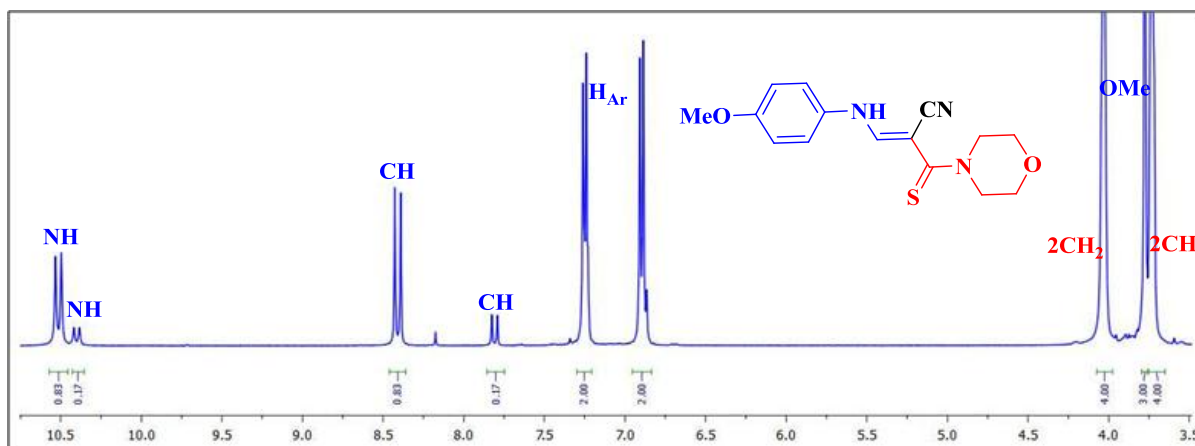
Синтез тиамидов, содержащих *трет*-аминогруппу в тиамидном фрагменте, **19а-и** был осуществлен двумя способами. Первый подход основан на конденсации акриамидов **4б** или **11а,б** с ариламинами и последующем нагревании соответствующих енаминов **7а-в**, **12а-з** с реактивом Лавессона в толуоле (схема 11).

Схема 11



Второй метод включает тионирование цианопропентиоамидов **4б**, **11а,б** реактивом Лавессона, а затем следует конденсация полученных тиамидов **18а-в** с арилами. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод, о том, что для енаминов, содержащих пирролидиновый фрагмент, лучшие результаты (выход, время превращения) более подходит первый метод, в то время как для соединений с морфолиновым фрагментом **19ж-и** более целесообразно использование второго метода.

Доказательство строения синтезированных тиамидов **19а-и** проводили с помощью ИК- и масс-спектров, спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и данных элементного анализа (рис. 10).

Рис. 10. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  2-(морфолин-4-карботионил)акрилонитрила **19ж**

Для исследования системы сопряжения в молекулах пропентиоамидов **16а,б** и гидразонотиоамидов **2г,д** были измерены УФ спектры (рис. 11). Анализ полученных данных показал, что максимум поглощения енаминотиоамидов, по сравнению с гидразонотиоамидами, смещается в коротковолновую область на 40 нм. Причем наибольшая интенсивность поглощения наблюдается для соединений, не содержащих заместителей в ароматическом кольце ( $R^1 = H$ ).

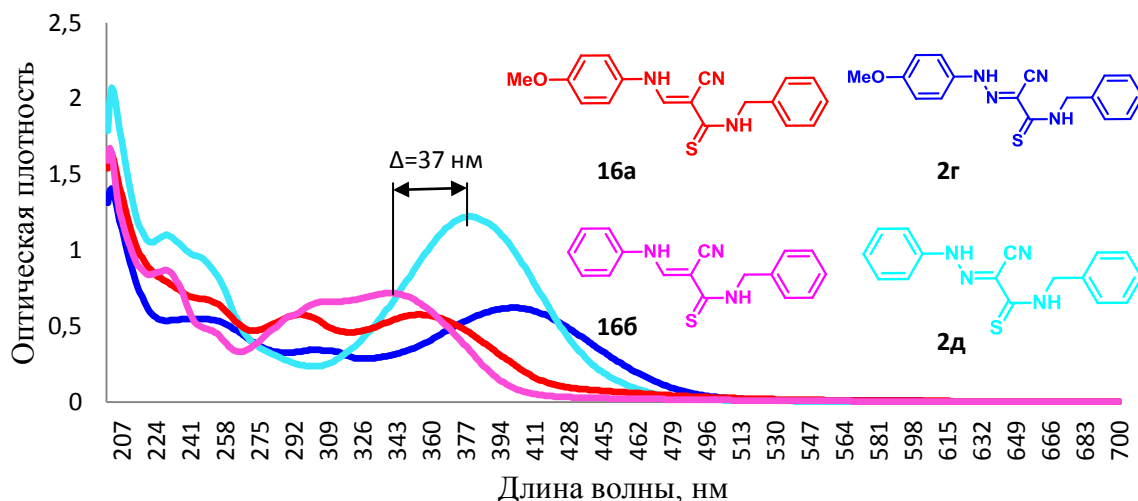


Рис.11. УФ-спектры енаминотиоамидов **16а,б** и гидразонотиоамидов **2а,б**

Сравнение данных УФ-спектров карбоксамидов **7а,б** и тиоамидов **16а,б** (таблица 1) показало, что максимум поглощения пропентиоамидов **16а,б** расположен на 10-20 нм в более длинноволновой области, по сравнению с максимумами поглощения карбоксамидов **7а,б**. Полученные данные подтверждаются изменением окраски с белой – для карбоксамидов **7а,б** на бежевую – для тиоамидов **16а,б**.

Таблица 1

Данные УФ-спектров аминопропенкарбоксамидов **7а,б** и аминопропентиоамидов **16а,б**

№ п/п	Соединение, №	$\lambda_{\max}$	$\lg \varepsilon$	Соединение, №	$\lambda_{\max}$	$\lg \varepsilon$
1	<b>7а</b>	50	6.97	<b>16а</b>	360	6.76
2	<b>7б</b>	22	7.14	<b>16б</b>	343	6.85

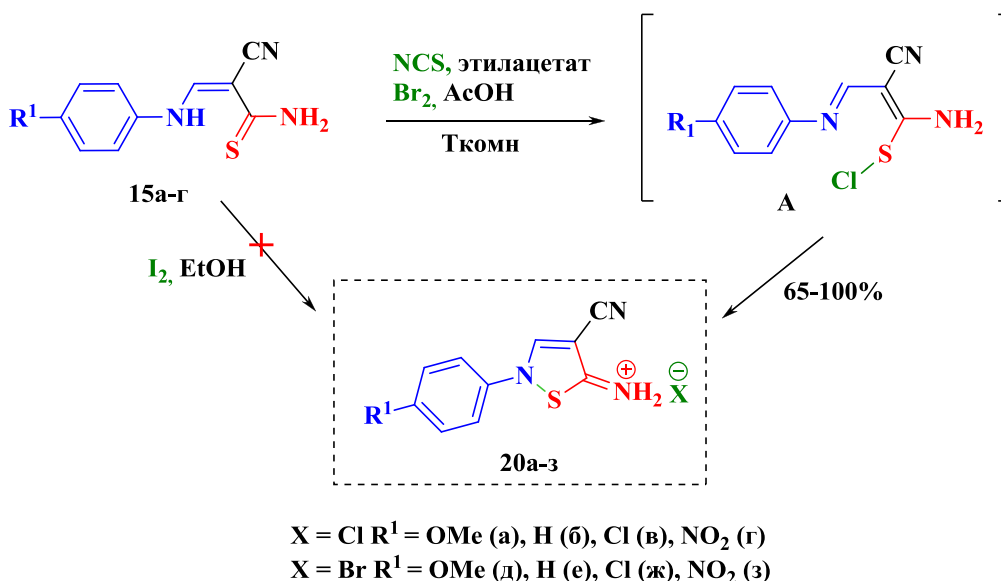


## 2.3 Изучение химических свойств енаминов с тиамидной группой

### 2.3.1 Реакция окислительной циклизации пропентиамидов

Реакцию окисления пропентиамидов **15a-г** проводили при комнатной температуре при добавлении раствора брома в уксусной кислоте или кристаллического *N*-хлорсукцинимид (NCS) к раствору соответствующего тиамида. Продукты реакции были выделены с помощью фильтрования после завершения реакции (ТСХ). В результате были получены соответствующие 2,5-дигидроизотиазолы **20a-з** в виде гидрохлоридов или гидробромидов с хорошими выходами.

Схема 12



Механизм реакции окисления приламинопропентиамидов **15-17,19** галогенами и их производными, по-видимому, аналогичен механизму окисления гидразонотиамидов **2** и проходит через образование промежуточного *S*-галогенаддукта **A** и последующую циклизацию с участием атома азота енаминной группы (схема 12).

Характерными изменениями в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H изотиазолов **20a-з** по сравнению с исходными тиамидами **15a-г** является отсутствие сигналов протонов NH-группы енаминового фрагмента в области 10.5-11.5 и 13.0-14. м.д. Смещение сигнала CH-протонов енаминового фрагмента в область более слабого поля на 0.5-1.0 м.д. и изменение мультиплетности этого сигнала с дублета на синглет также свидетельствует о превращении тиамида **15a-г** в циклический продукт **20a-з**.

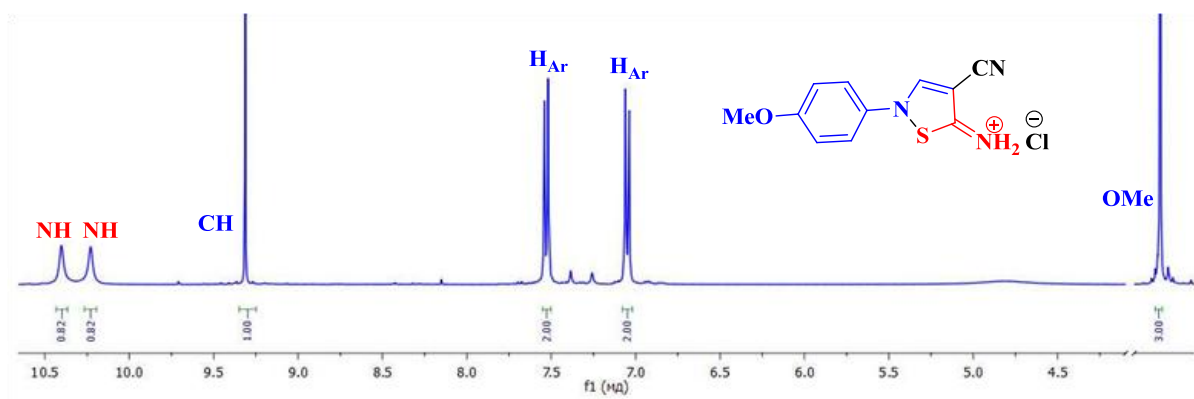
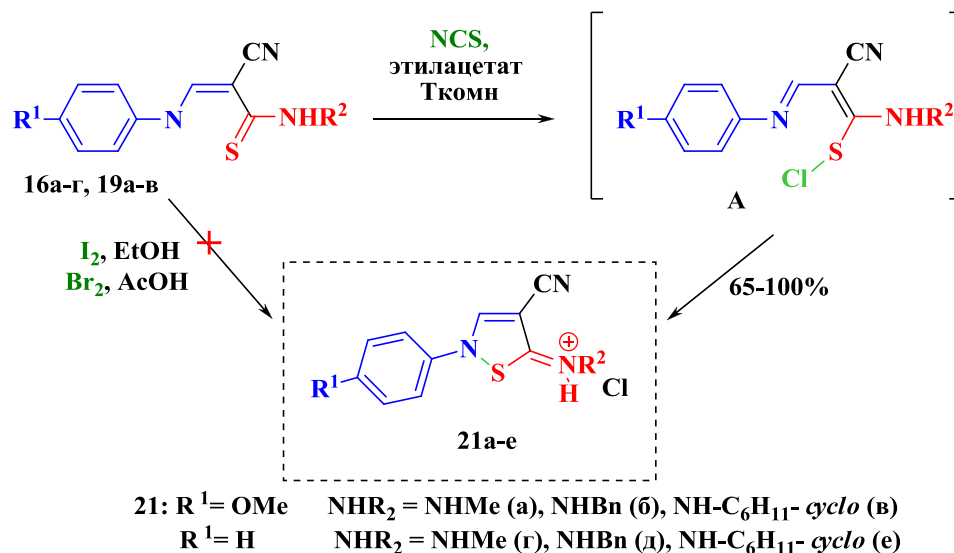


Рис 12. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  4-метоксифенилизотиазола **20a**

Реакцию окисления ариламинопропентиамидов **16a-г** и **19a-в** проводили при комнатной температуре при добавлении раствора йода в этиловом спирте, брома в уксусной кислоте или кристаллического *N*-хлорсукцинимидом к раствору соответствующего тиамида (схема 13). В ходе реакции окисления *N*-хлорсукцинимидом продукт образуется в виде белого или желтого кристаллического осадка, который был отделен с помощью фильтрования после завершения реакции (ТСХ). В результате были получены соответствующие 2,5-дигидроизотиазолы **21a-e** в виде гидрохлоридов с хорошими выходами (схема 13).

Схема 13



Следует отметить, что ариламинопропентиамиды **16a-г**, **19a-в**, в отличие от арилгидразонацеттиоамидов **2г,д**, которые легко окисляются  $\text{I}_2$ ,  $\text{Br}_2$  и *N*-хлорсукцинимидом, окисляются только при действии *N*-хлорсукцинимидом. Данные квантово-химических расчетов показывают, что значение потенциала ионизации арилгидразонацеттиоамидов ( $I_M=8.826-9.190$ ) больше, чем потенциал ионизации соответствующих ариламинопропентиамидов ( $I_M=8.815-9.119$ ), что согласуется с

полученными экспериментальными данными.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных 5-имино-2,5-дигидроизотиазолов **21a-e** (рис. 13), по сравнению со спектрами исходных соединений **16a-г**, **19a-в**, отсутствуют сигналы протонов NH-групп енаминового и тиаомидного фрагментов, а сигнал СН-группы енаминового фрагмента смещается в область слабого поля на 0.1-1.5 м.д. по сравнению с исходными соединениями **17a,б,д,е**, и **18a-м**. (схема 10, 11). Следует отметить, что в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  регистрируется сигнал протона иминиевой группы, как это ранее наблюдалось в спектрах продуктов окисления соответствующих гидразонотиаоацетамидов **2**.

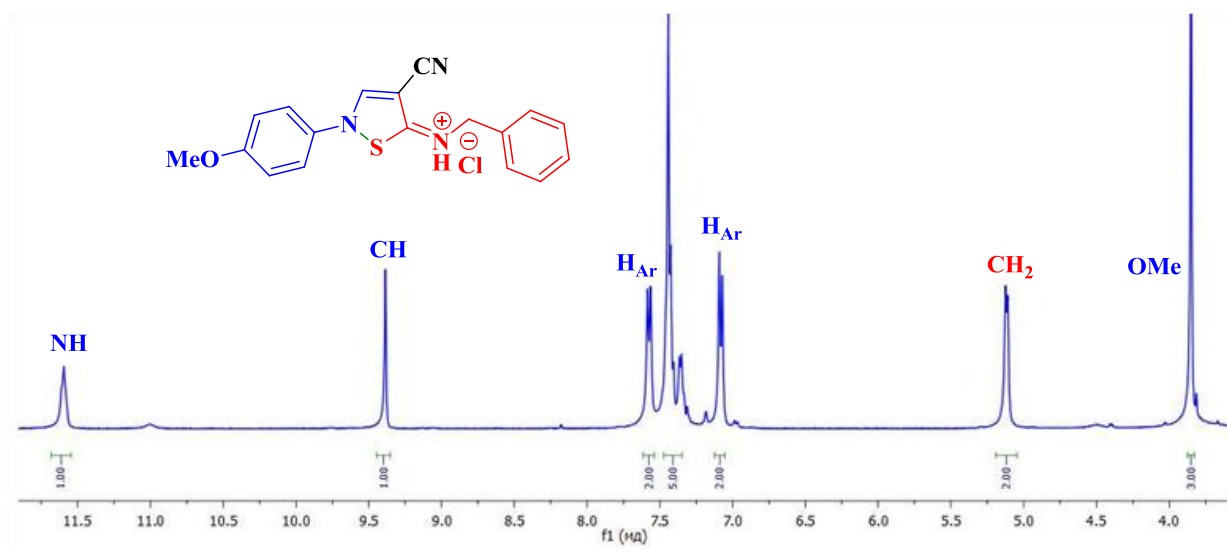
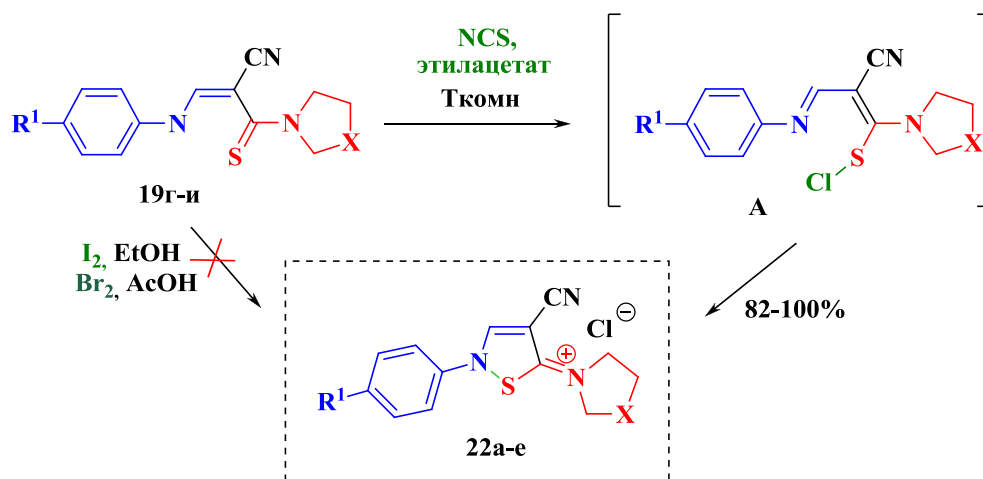


Рис. 13. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  гидрохлорида 5-бензилимино-2-(4-метоксифенил)-2,5-дигидроизотиазолин-4-карбонитрила **21б**

Реакция окисления пропентиамидов с третичной тиаомидной группой **19г-и** проходит только при использовании NCS в этилацетате с хорошим выходом (схема 20).

Схема 14



22:  $\text{R}^1 = \text{MeO}$   $\text{X} = \text{CH}_2$  (а),  $(\text{CH}_2)_2$  (б)

$\text{R}^1 = \text{Cl}$   $\text{X} = \text{CH}_2$  (в),  $(\text{CH}_2)_2$  (г)

$\text{R}^1 = \text{NO}_2$   $\text{X} = \text{CH}_2$  (д),  $(\text{CH}_2)_2$  (е)

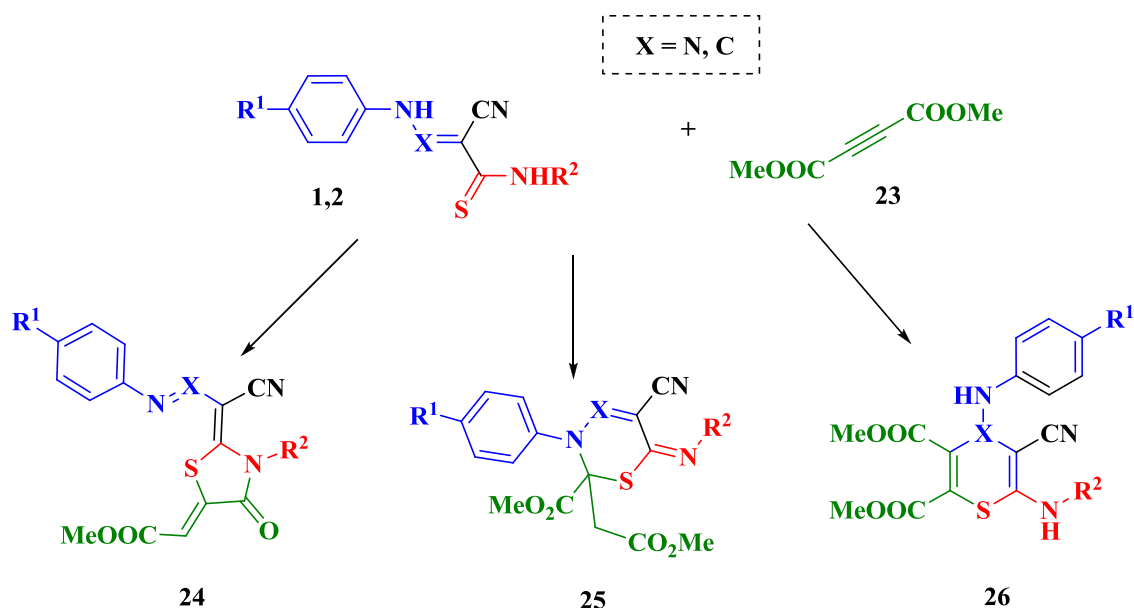
Таким образом, в результате исследования реакции окисления ариламинопропентиоамидов  $\text{Br}_2$  и NCS был синтезирован ряд 4-циано-2-фенилазотиазол-5(2H)-иминий бромидов и хлоридов, содержащих различные заместители в ароматическом цикле и у атома азота иминогруппы, с умеренными и хорошими выходами.

### 2.3.1 Реакция аминопропентиоамидов с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты

Реакции тиамидов с активированными ацетиленами давно привлекают внимание химиков-синтетиков. Особенно интересны соединения, содержащие несколько нуклеофильных центров, такие, например, как тиомочевины, тиакриламиды, тиацетамиды, а также гетероциклические производные. При этом возможно образование различных гетероциклических систем при реализации различных механизмов: циклоприсоединения [38, 39], циклоконденсации [40] и присоединения [41].

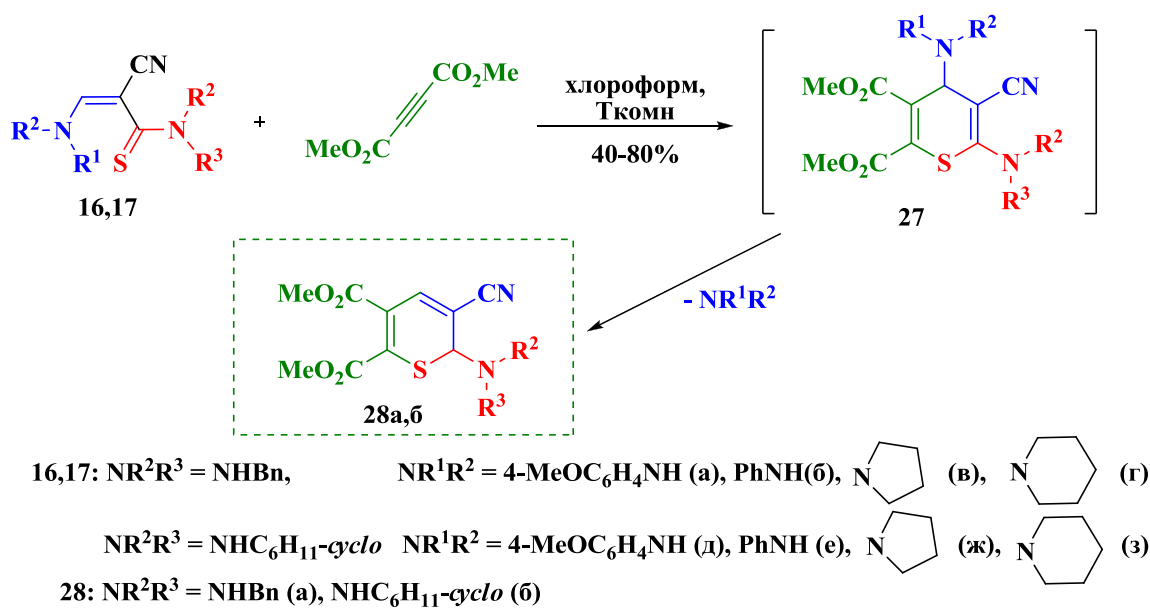
В молекуле пропентиоамидов **18** имеется три нуклеофильных центра, которые могут взаимодействовать с электрофильными центрами ДМАД, а также других диенофилов. Результатом такого взаимодействия может быть образование продуктов циклоконденсации (тиазолидинонов **24**), продуктов присоединения – циклоконденсации (тиазинов или тиадиазинов **25**), и продуктов циклоприсоединения (тиопиранов или тиазинов **26**).

Схема 15



Взаимодействие пропентиоамидов **17a-z** с ДМАД проводили при комнатной температуре в хлороформе. В результате были получены функционализированные тиопираны **28a,б** с умеренными и хорошими выходами.

Схема 16



В спектре ЯМР  $^1H$  тиопирана **28a** присутствуют два синглета MeO-группы в области 3.83 м.д. и 3.88 м.д., двухпротонный синглет  $CH_2$ -группы в области 4.5 м.д., сигналы протонов ароматического цикла в области 7.3-7.5 м.д; а также однопротонный синглет  $CH$ -группы в области 7.84 м.д.

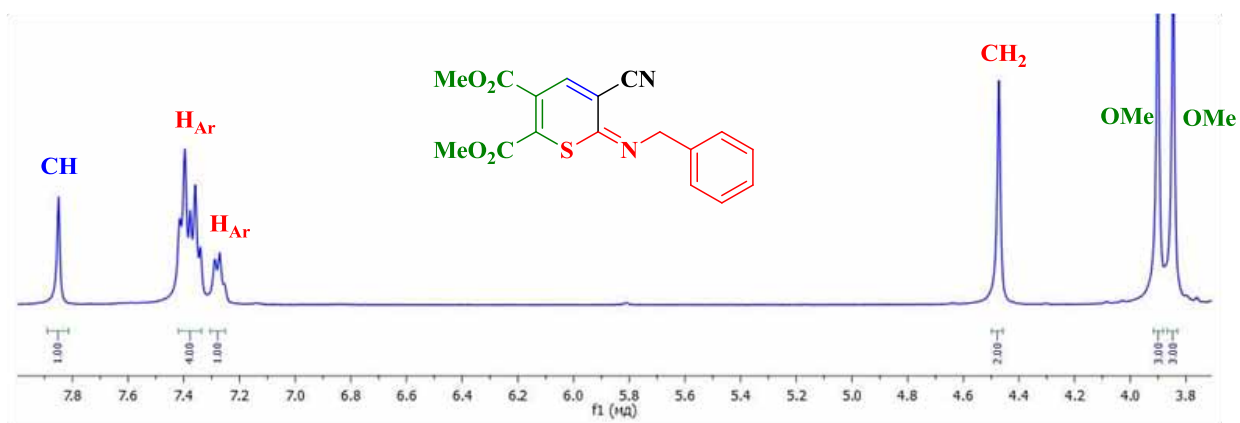


Рис. 14. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H диметилового эфира 6-бензилимино-6*H*-тиопиран-5-циано-2,3-дикарбоновой кислоты **28a**

Образование тиопирана **28** происходит по механизму Дильса-Альдера через промежуточный интермедиат **27** и последующее отщепление молекулы ариламина (схема 16).

## Заключение

1. В результате проведенного исследования осуществлен синтез серии аминокриламидов и аминопропентиоамидов, содержащих алифатические, ароматические и *трет*-алкиламиногруппы в амидном или тиамидном фрагменте, а также остатки ароматических или *трет*-алкиламинов в енаминовом фрагменте. Впервые получены енамины, содержащие фрагменты *трет*-алкиламинный заместитель как в амидной или тиамидной группе, так и в енаминовом фрагменте.
2. Проведено сравнительное исследование особенностей электронной структуры ариламинопропентиоамидов и арилгидразонотиоамидов и –тиоамидов квантово-химическими и спектральными методами.
3. Изучена окислительная циклизация ариламинопропентиоамидов, синтезированы новые 5-имино-2,5-дигидроизотиазолы и показано, что ариламинопропентиоамиды окисляются хуже, чем соответствующие арилгидразонотиоацетамиды.
4. Изучено взаимодействие ариламинопропентиоамидов с ДМАД и показано, что в отличие от соответствующих арилгидразонотиоамидов, реакция протекает по механизму циклоконденсации с образованием тиопиранов.
5. Синтезированные соединения переданы на изучение биологической активности в Нанкайский университет (Китай).

## Список использованной литературы

1. Ferraz H.M. Synthesis of enaminones // Quim. Nova. 2004. Vol. 27. P. 89-95.
2. Greenhill J.V. Enaminones // Chem. Soc. Rev. 1977. Vol. 6. P. 277-294.
3. Lue P., Greenhill J.V. Enaminones in Heterocyclic Synthesis // Adv. Heterocycl. Chem. 1997. № 67. P. 207-343.
4. G.Negri, C.Kascheres, A. Kascheres «Recent Development in Preparation and Biological Activity of Enaminoketones and Enaminothiones and Utilization to Prepare Heterocyclic Compound», *J.Heterocyclic Chem.*, 2004, pp 461-491
5. Auricchio S., Bini A., and Pastormerlo E. Iron dichloride isomerization or reductive cleavage of isoxazoles: A facile synthesis of 2-carboxy-azirines // Tetrahedron. 1997. Vol. 53. № 31. P. 10911-10920.
6. Negri G., Kascheres C., Kascheres A. Recent Development in Preparation and Biological Activity of Enaminoketones and Enaminothiones and Utilization to Prepare Heterocyclic Compound // *J.Heterocycl. Chem.* 2004. P 461-491.
7. Kostyuk N., M.Volochyuk D., Sibgatulin D.A. Reaction of Linear Push-Pull Enamines at the  $\beta'$ -position // Synthesis. 2008. P. 0161-0184.
8. Claisen L. Untersuchungen uber die Oxymathelenverbindungen// Just. Liebigs Ann. Chem. 1897. Vol. 297. P. 77-98.
9. Price C.C., Boekelheide V. A synthesis of substituted 4-aminoquinolines // *J. Am. Chem. Soc.* 1946. Vol. 68. P.1246-1250.
10. Mikhlaev A.I., Ukhov S.V., Konshin M.E. Synthesis and properties of amides of 2-substituted 3-aryl or 3-pyridylaminoacrylic acid // *Chem. of Heterocycl. Comp.* 1994. Vol 30. № 5. P.551-555.
11. Граник В.Г. Ацетали амидов и лактамов. ХГС. 1976. С. 1509-1512.
12. Иванов А.С., Тугущева Н.З., Алексеева Л.М., Граник В.Г. Синтез и гетеролитическое расщепление 1-арил-5-циано-6(-2-диметиламино)-4-оксо(тиоксо)-1,4-дигидропиримидинов // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* 2004. Том. 53. № 4. Стр. 873-881.
13. Abdulla R.F., Brinkmeyer R.S. The chemistry of formamide acetals // Tetrahedron. 1979. Vol. 35. № 14. P. 1675-1735.
14. Abu-Shanab F.A., Sherif Sh.M., Mousa S.A.S. Dimethylformamide dimethyl acetal as a building block in heterocyclic synthesis // *J. Heterocycl. Chem.* 2009. № 46. P. 801-827.
15. Kobayashi Y., Nakatani T., Tanaka R., Okada M., Torii E., Harayama T., Kimachi T.  $\alpha$ -Dimethylaminomethylenation-induced Houben-Hoesch-type cyclization of cyanoacetanilides: a



practical synthesis of 3-formyl-4-hydroxyquinolin-2(1H)-ones // *Tetrahedron*. 2011. № 67. P. 3457-3463.

16. Selvi S., Perumal P.T. Synthesis of 2-cyano-3-dimethylamino-n-phenylacrylamides using the vilsmeier reaction // *Org. Prep. Proced. Int.: New J. Org. Synth.* 2001. Vol. 33. № 2. P. 194-198.

17. Stefani H. A.; Costa I. M.; Silva D. O. An easy synthesis of enaminones in water as solvent // *Synthesis*. 2000. № 11. P. 1526-1528.

18. Huang J., Liang Y., Pan W., Yang Y., Dong D. Efficient synthesis of highly substituted pyrrolin-4-ones via pifa-mediated cyclization reactions of enaminones // *Org. Lett.* 2007. Vol. 9. № 26. P. 5345-5348.

19. Scheeren J.W., Nivard R.J.F. Synthesis and stability of tri-sec-aminomethanes // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1969. № 88. P. 289-300.

20. Rolfs A., Leibscher J. Efficient synthesis of 3-aminothioacrylamides by iminoformylation of thioacetamides // *Synthesis*. 1994. P. 683-684.

21. Rajappa S., Advani B.G. // *Indian J. Chem.* 1978. № 16. P. 819-821.

22. Pearson M.S.M., Robin A., Bourgougnon N., Meslin J.C., Deniaud D. An efficient route to pyrimidine analogues by [4+2] cycloaddition reaction // *J. Org. Chem.* 2003. № 68. P. 8583-8587.

23. Uher M., Ilavsky D., Foltin J., Skvareninova K. Reactions of carbonyl isothiocyanates with enamines of type  $\text{CH}_3\text{-C}(\text{NH}_2)=\text{CH-X}$  // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1981. Vol. 46. P. 3128-3133.

24. Goerdeler J., Gnad J. Verbindungen aus sekundären Enaminen und Senfölen, ihre Cyclisierung zu Pyrimidinthionen-(4) und 5-Imino-isothiazolinen // *Über Isothiazole*. 1965. P. 1531-1543.

25. Massaroli G. / US patent № 3520901// 1970.

26. Behrend R, Meyer F.C, Buchholz J. // *Liebigs Ann. Chem.* 1901. Vol. 314. P. 224-226.

27. Ciez D., Szneler E. Synthesis of optically active isothiazole derivatives from 1-( $\alpha$ )-amino acids // *Monatsh. Chem.* 2005. № 136. P. 2059 – 2066.

28. Robin A., Julienne K., Meslin J.C., Deniaud D. Synthesis of pyridone and pyridine rings by [4+2]hetero-cyclocondensation // *Tetrahedron Lett.* 2004. № 45. P. 9557-9559.

29. Sakai N., Ohfuné Y. Total synthesis of galantine. Acid-catalyzed cyclization of galantic acid // *J. Am. Chem. Soc.* 1992. Vol. 114. P. 998-1010.

30. Paulvannan K., Stille J. R. Heterocycle formation through aza-annulation: A stereochemically controlled route to ( $\pm$ )-lupinine // *Tetrahedron Lett.* 1993. Vol. 34. P. 8197-8200.

31. Paulvannan K., Stille J.R. Heterocycle formation through aza-annulation: stereochemically controlled syntheses of ( $\pm$ )-5-epitashiromine and ( $\pm$ )-tashiromine // J. Org. Chem. 1994. № 59. P. 1613-1620.
32. Азимов В.А., Граник В.Г., Гризик С.И., Ершов Л.В., Сметская Н.И., Ушаков С.Д., Машковский М.Д., Яхотов Л.Н. Изучение  $\beta$ -адреноблокаторов в 2-(2'-гидрокси-3'-изопропиламинопропокси)-3-циано- 4 аминопиридинах //Хим.-фарм. журнал. 1985. № 8. Стр. 947-952.
33. Фаемирик И.Ф., Гусь Л.Т, Ершов Л.В., Шварц Г.Я., Граник В.Г. Синтез и биологическая активность 3,4-дизамещённых 2-аминопиридинов и 2- пиридонов // Хим.-фарм. журнал 1990. № 5. Стр. 27-30.
34. Anderson R.C., Hsiao Y.Y. Synthesis of isothiazolo [5,4-d]pyrimidines(1,2) // Isothiazoles. 1975. Vol. 3. P. 883-887.
35. Unverferth K., Engel E., Hofgen N., Rostock A., Gunther R., Lankau H.-J., Menzer M., Rolfs A., Liebscher J., Muller B., Hofmann H.-J. Synthesis, anticonvulsant activity, and structure-activity relationship of sodium channel blocking 3-aminopyrroles // J. Med. Chem. 1998. № 41. P. 63-73.
36. Huang J., Lu Y., Qiu B., Liang Y., Li N., Dong D. One-pot synthesis of substituted isotiozol-3(2H)-ones: intramolecular annulations of  $\alpha$ -carbamoyl ketene-S,S-acetals via PIFA-mediated N-S bond formation // Synthesis. 2007. P. 2791-2796.
37. Ozturk T., Ertas E., Mert O. Use of Lawesson's Reagent in organic sintesys// Chem. Rev. 2007. Vol. 107. P. 5210-5278.
38. Valle Y., Chavant P.Y., Pinet S., Pelloux-Leon N., Arnaud R., Barone V.  $[4\pi+2\pi]$  Cycloaddition of N-acyl-thioformamides // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. 1997. Vol. 120. P 245-258.
39. Arnaud R., Chavant P. Y., Molvinger K., Vallee Y. Theoretical approach and first examples of N-acyl-thioformamides as dienophiles in the dies-alder reaction // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995. P. 1897-1898.
40. Bhatia S. H., Buckey D. M., McCabe R. W., Avent A., Brown R. G., Hitchcock P. B. Novel photochemical rearangments of dihydro-1,3-thiazines // J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1998. P. 569-574.
41. Giammona G., Neri M., Carlisi B., Palazzo A., La Rosa C. Reaction of azoesters and dimethyl acetylendicarboxylate with 3-methyl-1,2,4-triazole-5-thione // J. Heterocyclic Chem. 1991. Vol. 28. P. 325-327.